临床研究

40岁以上妇女行体外受精-胚胎移植治疗的结局分析

周星宇,冯淑娴,李雪兰,刘玉东,陈 薪,叶德盛,牛 静,陈士岭
南方医科大学南方医院生殖医学中心,广东 广州 510515

摘要:目的 探究40岁以上高龄妇女行体外受精-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)治疗的治疗结局。**方法** 2007年1月~2015年12月在南方医科大学南方医院生殖医学中心进行非赠卵IVF/ICSI-ET的≥40岁妇女的1050个起始周期的临床资料进行回顾性分析。按妇女年龄分为4组:40岁组(*n*=393),41岁组(*n*=266),42岁组(*n*=158),43岁组(*n*=107),44岁组(*n*=64),≥45岁(45~51岁)组(*n*=62),比较分析各组的临床特征和助孕结局。比较不同促排卵方案和不同移植胚胎数目的妊娠结局。**结果** 共1032个取卵周期,750个移植周期,113个周期获得临床妊娠,临床妊娠率为17.7%,其中64个周期获得活产,活产率为8.5%。各组的临床妊娠率分别为23.4%、21.0%、13.1%、9.2%、5.6%和0%,胚胎着床率为11.2%、10.2%、6.3%、5.1%、2.3%和0%,各组的早期自然流产率分别为31.0%、35.9%、42.9%、42.9%和100%,各组的活产率分别为11.9%、11.8%、2.8%和3.9%。长方案、短方案、拮抗剂方案、促排卵方案的临床妊娠率分别为23.6%、10.2%、13.3%、2.3%。750个移植周期中,移植1个胚胎,临床妊娠率为3.8%,移植2个胚胎,为12.6%,移植3个胚胎,为23.0%。**结论** 年龄大于40岁的患者临床妊娠率逐年显著下降,并且年龄≥44岁获活产的概率极低。对于≥40岁妇女即使无其他明显导致不孕的病因,应在知情告知后实施辅助生殖技术治疗,对于年龄≥44岁妇女,则寻求赠卵是更好的选择。

关键词:体外受精-胚胎移植;辅助生殖技术;高龄妇女

Clinical outcome of *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer in women aged 40 years and above

ZHOU Xingyu, FENG Shuxian, LI Xuelan, LIU Yudong, CHEN Xin, YE Desheng, NIU Jing, CHEN Shiling
Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the clinical outcomes *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) in women aged over 40 years. **Methods** We retrospectively analyzed 1050 non-donor IVF/ICSI-ET cycles performed from January, 2007 to December, 2015 in women at the age 40 years or above, including 393 women at 40 years of age, 266 at 41 years, 158 at 42 years, 107 at 43 years, 64 at 44 years, and 65 at 45-51 years. The clinical characteristics and outcomes of the women in different age groups were compared and analyzed. The pregnancy outcome of different ovarian stimulation protocols and different numbers of embryo transferred were also compared. **Results** Oocyte retrieval was achieved in 1032 treatment cycles. Of the 750 embryo transfer cycles, the clinical pregnancy rate was 17.7% (113/750), and the live birth rate was 8.5% (64/750). The clinical pregnancy rate in the 5 age groups was 23.4%, 21.0%, 13.1%, 9.2%, 5.6% and 0%, and the implantation rate was 11.2%, 10.2%, 6.3%, 5.1%, 2.3% and 0%, respectively; the early spontaneous abortion rate was 31.0%, 35.9%, 42.9%, 42.9% and 100%, and the live birth rate was 11.9%, 11.8%, 2.8% and 3.9%. The clinical pregnancy rates of long protocol, short prorocol, GnRHa antagonist protocol, and ovulation induction protocol were 23.6%, 10.2%, 13.3%, and 2.3%, respectively. In the 750 transfer cycles, the clinical pregnancy rate was 3.8% with single embryo transfer, 12.6% with double embryos transfer, and 23.0% with 3 embryos transfer. **Conclusion** In women aged 40 years or above, the clinical pregnancy rate decreased significantly with age, and the live birth rate was extremely low in women aged beyond 44 years. Assisted reproductive technique is recommended for women aged 40 years and above even when no identifiable causes of sterility are present. For women aged above 44 years of age, oocyte donation may be a better option.

Key words: *in vitro* fertilization; intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer; assisted reproductive techniques; elderly women of child bearing age

随着现代社会发展,女性生育年龄普遍推迟,导致接受辅助生殖治疗的高龄妇女越来越多。我国"全面二孩"政策实施后,部分40岁以上符合生育政策的高龄妇女表现出较强的生育愿望,并积极寻求辅助生殖治疗。但随着年龄的增加,女性生育潜能明显下降,如何帮助高龄妇女解决生育问题,成为了困扰临床医生的难题。目前国内仅有少量周期数较少的文献报道40岁以上妇

收稿日期:2016-07-13
基金项目:国家自然科学基金(81170574),广东省省级科技计划(2016A020218009)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81170574).
作者简介:周星宇,在读硕士研究生,E-mail: zhouxy315@163.com
通信作者:陈士岭,主任医师,教授,博士生导师,电话:020-62787604,E-mail: chensl_92@163.com

女接受辅助生殖技术的治疗结局,随着年龄的增加,临床妊娠率逐渐下降,流产率逐渐升高,活产率下降[1-3]。高龄妇女对辅助生殖技术的需求增长,但不能取得较好的治疗结局,且对于高龄妇女助孕年龄上限也存在争议[4]。本研究回顾性地分析了2007年1月~2015年12月在我中心接受非赠卵体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)或单精子卵胞浆内注射-胚胎移植(intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, ICSI-ET)的40岁以上的不孕妇女共1050个周期的临床特征和治疗结局,探讨高龄妇女的IVF/ICSI-ET治疗效果与应用价值,旨在为高龄妇女的辅助生殖治疗提供更好的临床依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组

收集2007年1月~2015年12月在南方医科大学南方医院生殖医学中心进行非赠卵IVF/ICSI-ET治疗的717名40岁以上妇女共1050个起始周期的临床资料,年龄40~51岁,平均为41.5岁,不孕年限1~22年,平均为7.1年。其中,153名患者诊断为原发性不孕症的占21.3%(153/717),564名患者诊断为继发性不孕症的占78.7%(564/717)。1050个起始周期,按每岁为1个年龄组分为5组:40岁组(n=393),41岁组(n=266),42岁组(n=158),43岁组(n=107),44岁组(n=64),≥45岁组(n=62)。其中≥45岁组,平均年龄为46.2岁。不孕原因有:盆腔输卵管因素、子宫内膜异位症、排卵障碍、卵巢储备功能减退、女性高龄、子宫因素、男方因素等。

1.2 方法

根据患者卵巢储备功能及基础疾病,采用控制性促排卵方案,包括:长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案、促排卵方案。根据配子情况及既往IVF/ICSI治疗周期受精情况决定行IVF或ICSI。取卵后72 h选择形态学评分最高的1~3个胚胎进行移植。取卵当日开始常规给予黄体酮肌注、达芙通及补佳乐口服进行黄体支持。移植后12 d查血清绒毛膜促性腺激素(β-hCG),移植后4周行阴道超声检查,见妊娠囊者为临床妊娠,见2个或2个以上妊娠囊定义为多胎妊娠。妊娠12周前,妊娠终止则为早期自然流产。妊娠12周时,行B超检查至少有一个胎儿正常发育,则定义为继续妊娠[5]。妊娠12周至妊娠28周间,因各种原因所致的妊娠终止,定义为晚期妊娠丢失。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件包进行统计学分析。计量资料用均数±标准差表示,计数资料以百分率表示,多组计量资料比较采用单因素方差分析或非参数检验;率的比较采用χ^2检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及临床特征

共717例患者,1050个起始周期,其中19个周期因卵巢对促性腺激素(Gn)反应低下取消周期(1.8%),19个周期未取到卵(1.8%),76个周期因未受精或未形成可移植胚胎而取消移植(7.2%),186个周期因其他原因取消移植(17.7%),共750个移植周期,移植取消率为28.6%(300/1050)。不同年龄组患者的一般情况见表1。基础卵泡刺激素(FSH)水平、黄体生成素(LH)水平、雌二醇(E_2)水平在各组间无统计学差异,基础窦状卵泡数(AFC)随年龄增长而逐渐减少,差异有统计学意义(P<0.001)。身体质量指数(BMI)、移植取消率在各组间有统计学差异(P=0.001)。

2.2 不同年龄组促排卵及胚胎情况的比较

每个年龄组Gn平均用量均大于3500 IU,且随年龄增长呈递增趋势,但44岁组和≥45岁组Gn平均用量均小于43岁,各组间无统计学差异(P=0.328)。Gn使用时间,hCG日LH水平,hCG日P水平在不同年龄组间均无统计学差异。40岁组平均hCG日E_2水平最高,而44岁组平均hCG日E_2水平最低,各组间差异有统计学意义(P=0.007)。随年龄增长,获卵数递减,受精率、正常受精率均下降,可移植胚胎数递减,但42岁组平均获卵数最少,≥45岁组正常受精率较44岁组高,可移植胚胎数也多于44岁组,以上数据组间差异有统计学意义(均P<0.05)。不同年龄组患者的促排卵及胚胎情况见表2。

2.3 不同年龄组妊娠结局的比较

1032个取卵周期中,共750个周期进行了新鲜胚胎移植(72.7%),共133个周期取得临床妊娠,临床妊娠率为17.7%(133/750),其中64个周期获活产,活产率为8.5%(64/750)。44岁组仅2个移植周期取得临床妊娠,但均为早期自然流产。≥45岁组,共42个移植周期,无1例取得临床妊娠。随年龄增加,临床妊娠率、继续妊娠率、活产率、胚胎着床率均逐渐下降,不同年龄组间差异具有统计学差异(P<0.01),早期自然流产率、晚期妊娠丢失率逐渐升高,但差异无统计学意义(P>0.05)。多胎妊娠率、早产发生率在各组间均无统计学差异(P>0.05)。不同年龄组患者的妊娠结局见表3。

2.4 不同促排卵方案妊娠结局的比较

根据患者具体情况,采用的控制性促排卵方案有:长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案、促排卵方案,各种方案在新鲜胚胎移植周期中所占比例:长方案为48.5%(364/750),短方案为7.9%(59/750),拮抗剂方案为37.1%(278/750),超长方案为0.6%(5/750),促排卵方案为5.9%(44/750)。各方案总妊娠率分别为23.7%、10.2%、13.3%、60.0%及2.3%,差异有统计学意义(P<0.001)。各方案总活产率分别为55.8%、50.0%、29.7%、

表1 不同年龄组一般情况的比较

Tab.1 General clinical data of women in different age groups

Index	Age (years)						F/χ^2	*P*
	40	41	42	43	44	≥45		
No. of initiate cycles	393	266	158	107	64	62	-	-
No. of transfer cycles	303	186	107	76	36	42	-	-
Cancellation rate	22.9% (90/393)	30.0% (80/266)	32.7% (51/158)	28.9% (31/107)	43.8% (28/64)	32.3% (20/62)	15.20	0.01
Basal serum FSH (IU/L)	8.3±3.8	8.2±3.7	9.1±3.9	9.6±5.3	8.6±3.6	9.0±4.0	7.32	0.198
Basal serum LH (IU/L)	4.5±2.0	4.3±2.0	4.8±3.3	4.9±2.1	4.1±1.5	4.3±2.0	5.95	0.311
Basal serum E_2 (pg/mL)	42.0±19.7	40.6±21.0	41.6±21.4	45.5±23.2	43.0±22.1	42.9±18.5	2.37	0.796
AFC	7.6±4.3	7.4±4.0	5.8±2.8	6.5±3.6	6.0±2.8	5.0±2.4	38.10	<0.001
BMI (kg/m²)	22.3±2.7	22.7±2.9	22.3±2.7	22.8±2.5	23.7±2.6	23.1±2.7	20.85	0.001

表2 不同年龄组促排卵情况的比较

Tab.2 Comparison of clinical parameters of ovarian stimulation in different age groups

Index	Age (years)						F/χ^2	*P*
	40	41	42	43	44	≥45		
Total Gn consumption (IU)	3574±1129	3657±1106	3683±1172	3838±1438	3717±1505	3782±1366	5.79	0.328
Duration of stimulation (day)	10.2±2.1	10.3±2.1	9.9±2.1	10.1±2.4	9.8±3.1	10.0±2.5	5.57	0.35
E_2 level on the day of hCG administration (pg/mL)	1879±1266	1846±1157	1533±1099	1693±1156	1493±926	1728±1198	15.88	0.007
LH level on the day of hCG administration (IU/L)	3.7±6.1	3.5±2.7	3.8±4.9	4.0±3.9	3.6±3.2	3.8±3.5	5.52	0.356
P level on the day of hCG administration (ng/mL)	0.8±0.4	0.9±0.5	0.9±0.7	0.8±0.4	0.7±0.4	0.8±0.4	6.33	0.275
COCs retrieved	7.5±5.3	7.3±5.5	5.6±3.9	6.5±4.6	6.2±4.9	6.1±4.8	24.55	<0.001
Embryos available	3.8±2.8	3.7±2.9	2.9±2.0	2.9±2.0	2.6±2.3	2.9±2.5	27.66	<0.001
Fertilization rate	74.3% (2139/2878)	73.0% (1364/1873)	72.1% (604/838)	69.6% (467/671)	70.4% (255/362)	67.2% (231/344)	13.48	0.019
Normal fertilization rate	64.6% (1858/2878)	63.5% (1189/1873)	63.5% (532/838)	57.7% （387/671）	56.1% （203/362）	57.3% （197/344）	23.33	<0.001

66.7%及0,差异有统计学意义(*P*=0.038)。在不同年龄组内,对各方案临床妊娠率进行比较:40岁组、41岁组内,各方案临床妊娠率差异有统计学意义(均*P*<0.05),其余各组内,不同方案的临床妊娠率无显著差异(均*P*>0.05)。

对长方案与拮抗剂方案的临床妊娠率与活产率进行比较,两者总妊娠率与总活产率均有统计学差异(*P*均<0.05),在40岁组内,两者临床妊娠率差异有统计学意义(*P*=0.008),但是,在其余各年龄组内,长方案与拮抗剂方案的临床妊娠率无显著差异(*P*均>0.05)。不同促排卵方案的妊娠结局见表4。

2.5 移植胚胎个数与妊娠结局的关系

750个移植周期中,移植胚胎数取决于可用胚胎数,106个周期仅1个胚胎移植,其中4个周期取得临床妊娠,临床妊娠率为3.8%(4/106);182个周期移植2个胚胎,其中23个周期取得临床妊娠,临床妊娠率为12.6%(23/182);461个周期移植3个胚胎,其中106个周期取得临床妊娠,临床妊娠率为23.0%(106/461),各组间差异有统计学意义(*P*<0.001)。各年龄组内,按移植胚胎个数不同进行临床妊娠率的见表5。各年龄组中,移植3个胚胎与移植1个与2个胚胎相比,均能取得更高的临床妊娠率。

表3 不同年龄组妊娠结局的比较
Tab.3 Comparison of clinical outcomes in different age groups

Index	Age (years)						F/χ²	*P*
	40	41	42	43	44	≥45		
Implantation rate	11.2% (86/771)	10.2% (48/472)	6.3% (16/252)	5.1% (9/177)	2.3% (2/87)	0.0% (0/94)	25.27	<0.001
Clinical pregnancy rate	23.4% (71/303）	21.0% (39/186)	13.1% (14/107)	9.2% (7/76)	5.6% (2/36)	0.0% (0/41)	34.43	<0.001
Early spontaneous abortion rate	31.0% (22/71）	35.9% (14/39)	42.9% (6/14)	42.9% (3/7)	100% (2/2)	-	4.77	0.343
Late pregnancy loss rate	4.2% (3/71）	5.1% (2/39)	7.1% (1/14)	14.3% (1/7)	0.0% (0/2)	-	3.13	0.531
Ongoing pregnancy rate	16.2% (49/303）	13.4% (25/186)	7.5% (8/107)	5.3% (4/76)	0.0% (0/36)	-	21.83	<0.001
Live birth rate	11.9% (36/303）	11.8% (22/186)	2.8% (3/107)	3.9% (3/76)	0.0% (0/36)	-	21.68	<0.001
Multiple-gestation pregnancy rate	14.1%（10/71）	17.9%（7/39)	14.3%（2/14)	28.6%（2/7)	0.0%(0/2)	-	1.78	0.779
Premature birth rate	11.1%（4/36）	13.6%（3/22)	50.0%（2/4)	33.3%(1/3)	-	-	5.01	0.137

表4 不同促排卵方案临床妊娠率和活产率的比较
Tab.4 Comparison of e clinical pregnancy rate and live birth rate in women receiving different ovarian stimulation protocols

Index	Long protocol	Short protocol	GnRHa antagonist protocol	Super-long down-regulation protocol	Ovulation induction protocol	F/χ²	*P*
Clinical pregnancy rate	23.6% (86/364)*	10.2% (6/59)	13.3% (37/278)*	60.0% (3/5)	2.3% (1/44)	28.2	<0.001
Live birth rate	55.8% (48/86）*	50.0% (3/6)	29.7% (11/37)*	66.7% (2/3)	0.0% (0/1)	8.5	0.038
Age (years)							
40	29.7% (51/172)*	22.2% (4/18)	16.0% (15/94)*	33.3% (1/3)	0.0% (0/16)	12.8	0.008
41	26.0% (26/100)#	0.0% (0/16)	17.5% (10/57)#	100% (2/2)	9.1% (1/11)	12.7	0.007
42	10.0% (4/40)#	18.2% (2/11)	16.0% (8/50)#	-	0.0% (0/6)	1.9	0.643
43	10.0% (3/30)#	0.0% (0/6)	11.4% (4/35)#	-	0.0% (0/5)	1.344	0.927
44	18.2% (2/11)#	0.0% (0/2)	0.0% (0/21)#	-	0.0% (0/2)	3.6	0.300
≥45	0.0%(0/10)	0.0% (0/6)	0.0% (0/21)	-	0.0% (0/4)	-	-

*Significant difference between the two groups, $P<0.05$ *vs* short protocol, #Non-significant difference between the two groups, $P>0.05$ *vs* short protocol.

3 讨论

美国疾病预防与控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)发布的2013年度美国辅助生殖技术年度总结报告中显示，行自卵IVF/ICSI助孕治疗的患者中，40岁者临床妊娠率为25%，41岁为21%，42岁为16%，43岁为12%，44岁为8%，>44岁为4%，而以上年龄段的活产率则分别为17%、13%、9%、6%、3%与1%[6]。本研究结论与上述数据类似，提示年龄≥40岁的患者临床妊娠率逐年显著下降，并且年龄≥44岁获活产的概率极低。

大量研究证明，与年龄相关的卵巢储备功能减退、卵巢衰老与卵子质量下降是影响高龄妇女妊娠的主要因素[7-8]。基础FSH水平升高，基础AFC减少被视为卵巢储备功能减退直接的证据[9-10]。本研究中各组平均基础AFC随年龄递增而减少，但平均基础FSH、Gn平均用量、Gn使用时间在各组间无统计学差异，其原因可能为，对于≥40岁的高龄不孕妇女的助孕要求，医生有选择性地接受了部分卵巢储备功能尚未明显衰竭的患者进行IVF/ICSI治疗，而增加Gn量不能够增加卵巢反应性。40~44岁年龄组中，平均可移植胚胎数随年龄增长而逐渐减少，临床妊娠率、活产率下降则更为显著。此外，平均受精率、平均正常受精率与胚胎着床率随年龄增长呈下降趋势，早期自然流产率则呈随年龄增长而升高，44岁组的早期自然流产率高达100%。以上数据均表明，在各年龄组平均卵巢储备功能并无显著差异的情况下，与卵子数量相比，卵子质量的下降对妊娠结局的

表5 不同移植胚胎数的妊娠结局的比较

Tab.5 Comparison of clinical outcomes in women with different numbers of embryo transferred

Index	Single embryo transferred	Double embryos transferred	Three embryos transferred	F/χ^2	*P*
Clinical pregnancy rate	3.8% (4/106)	12.6% (23/182)	23.0% (106/461)	26.12	<0.001
Age (years)					
40	2.9% (1/35)	16.2% (11/68)	29.5% (59/200)	14.36	0.001
41	4.3% (1/23)	20.0% (8/40)	24.4% (30/123)	4.73	0.092
42	11.1% (2/18)	9.1% (3/33)	16.2% (9/56)	0.85	0.794
43	0.0% (0/15)	0.0% (0/15)	17.5% (7/40)	5.71	0.04
44	0.0% (0/6)	11.1% (1/9)	4.8% (1/21)	1.18	0.667
≥45	0.0% (0/9)	0.0% (0/11)	0.0% (0/21)	-	-

影响更为重要[11-12]。

许多研究证明，随着年龄增长，卵子质量下降，从而所致胚胎质量下降。其中，卵母细胞减数分裂过程中染色体非整倍体发生率增加被认为最主要的原因[13]。有研究证明，随年龄增长，卵母细胞进行减数第一次分裂（MI）过程中，着丝粒结构异常与功能异常导致的姐妹着丝粒排列异常、与纺锤体连接异常可能是卵母细胞非整倍发生率增加的原因[14]。也有研究认为，线粒体功能紊乱也是卵子质量下降的重要原因，卵母细胞中线粒体功能障碍可能导致相关表观遗传学改变，颗粒细胞中线粒体功能障碍所导致的能量传递障碍同样可能影响卵母细胞质量[15-17]。

≥40岁的高龄妇女进行辅助生殖技术助孕的低妊娠率、低活产率和高流产率，不仅耗费了患者的时间、精力与财力，也是对临床医生的一大挑战。目前尚无研究报道，是否存在针对高龄女性最佳的促排卵方案，各种促排卵方案的优劣存在较大争议。本研究中，超长方案能取得妊娠率为60%，但例数较少，统计学意义不大，需扩大样本量进行进一步研究。长方案与拮抗剂方案是目前应用的较多的两种促排卵方案，本研究中，长方案相比于拮抗剂方案，能取得更高的临床妊娠率，但在年龄≥41岁以上患者中，两者临床妊娠率并无显著差异。拮抗剂方案在国内应用时间较短，本研究为回顾性研究，数据存在一定偏倚，该结论需进行随机对照研究证实。一项荟萃研究则证明，对于卵巢低反应患者，拮抗剂方案与激动剂方案临床妊娠率并无统计学差异。[18]近期有研究认为，黄体期取卵可在更短时间内累计更多卵子，从而有助于形成更多可移植胚胎，被认为有助于改善卵巢低储备患者妊娠结局[19-21]。尽管有研究证明，卵巢低储备患者进行黄体期取卵与卵泡期取卵，所获形成囊胚整倍体率无明显差异[22]，黄体期取卵也并不增加分娩异常风险，然而黄体期取卵的远期影响目前尚不清楚，其安全性仍有争议[23]。促排卵前使用DHEA预处理，在促排期间联合使用生长激素、促黄体生成素是否能改善卵巢储备功能减退患者的临床妊娠率也存在争议[24-26]。

有研究证明，对于卵巢低储备患者，非选择性单胚胎移植活产率明显低于移植2个或2个以上胚胎，前者卵巢储备也明显低于后者[27]。本研究也发现，≥40岁患者中，移植单胚胎者临床妊娠率明显低于移植2个或3个胚胎者，提示移植2个或3个胚胎有助于提高每周期临床妊娠率，缩短高龄患者到达妊娠时间。以往有学者认为胚胎选择技术可解决胚胎非整体所导致的高流产率问题[28]，但近期也有研究认为，胚胎植入前筛查（PGS）、Time-Lapse封闭式胚胎培养系统等胚胎选择技术并不能有效改善妊娠结局[29]。赠卵辅助生殖技术仍然是解决高龄妇女不孕问题的最有效途径[6]。

目前高科技的体外受精技术并不能够改善高龄妇女卵子老化和胚胎质量下降的问题，不能够降低流产率和增加活产率，故应告知高龄女性生育的各种风险，并对广泛地教育女性在最佳年龄期进行生育；由于各种原因不能够在最佳生育年龄生育的女性，未来可以考虑冻存卵子、卵巢和胚胎。

综上所述，女性年龄超过40岁，随年龄增长，胚胎着床率、临床妊娠率、活产率逐年降低，自然流产率逐年增高，且各种妊娠相关并发症也明显升高。因此我们认为女性年龄应是高龄女性进行辅助生殖治疗的适应症，对于≥40岁妇女即使无其他明显导致不孕的病因，也应该及时实施IVF治疗尽早帮助获得妊娠，但应充分告知其低妊娠率、低活产率、高流产率及各种孕期并发症的风险，并建议累计更多胚胎后移植。在目前技术条件下，对于年龄≥44岁妇女，是否仍需为其进行使用自身卵子的IVF治疗，则需充分知情告知弊，寻求赠卵可能是更好的选择。随着社会发展，生育年龄推迟，高龄妇女对辅助生殖治疗的需求将不断增加，如何提高高龄妇女辅助生殖治疗妊娠结局仍有待进一步研究。未来，对

于不能够在最佳生育年龄生育的女性,冻存卵子、卵巢和胚胎可能成为生育力保存有效方法。

参考文献:

[1] 冯翠娥, 姜 宏. 40岁以上高龄妇女体外受精/卵胞质内单精子显微注射-胚胎移植临床结局分析[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 62-6.

[2] 葛明晓, 陶莉莉, 陈小平, 等. 高龄妇女409个周期体外受精的临床结局[J]. 广东医学, 2014, 35(12): 1907-10.

[3] 杨美琼, 马文敏, 罗国群, 等. 40岁以上的不孕妇女行IVF/ICSI-ET治疗463周期临床分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18): 2947-9.

[4] Klitzman RL. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing *in vitro* fertilization [J]. Fertil Steril, 2016, 106(1): 216-24.

[5] Barcena P, Rodriguez M, Obradors A, et al. Should we worry about the clock? Relationship between time to ICSI and reproductive outcomes in cycles with fresh and vitrified oocytes [J]. Hum Reprod, 2016, 31(6): 1182-91.

[6] Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2013 [J]. MMWR Surveill Summ, 2015, 64(11): 1-25.

[7] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical Consequences[J]. Endocr Rev, 2009, 30(5): 465-93.

[8] Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing [J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(2): 141-54.

[9] Amanvermez R, Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 9(4): 411-5.

[10] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): e9-e17.

[11] Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal [J]. J Ovarian Res, 2015, 8(1): 1-10.

[12] Rambags B, Van Boxtel D, Tharasanit T, et al. Advancing maternal age predisposes to mitochondrial damage and loss during maturation of equine oocytes *in vitro*[J]. Theriogenology, 2014, 81 (7): 959-65.

[13] Jones KT, Lane SI. Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs[J]. Development, 2013, 140(18): 3719-30.

[14] Patel J, Tan SL, Hartshorne GM. Unique geometry of sister kinetochores in human oocytes during meiosis I May explain maternal age-associated increases in chromosomal abnormalities [J]. Biol Open, 2016, 5(2): 178-84.

[15] Tatone C, Amicarelli F. The aging ovary--the poor granulosacells [J]. Fertil Steril, 2013, 99(1): 12-7.

[16] Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, et al. Oocyte ageing and epigenetics [J]. Reproduction, 2015, 149(3): R103-14.

[17] Simsek-Duran F, Li F, Ford W, et al. Age-Associated metabolic and morphologic changes in mitochondria of individual mouse and hamster oocytes[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64955.

[18] Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF [J]. Hum Reprod, 2011, 26(10): 2742-9.

[19] Zhang J. Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval: is it helpful for poor responders [J]? Reproductive Biology and Endocrinology, 2015, 13: 76.

[20] Kuang YP, Chen QJ, Hong QQ, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) [J]. Reprod Biomed Online, 2014, 29(6): 684-91.

[21] Wei LH, Ma WH, Tang N, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(1): 50-4.

[22] Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim)in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation[J]. Fertil Steril, 2016, 105(6): 1488-95.

[23] Chen H, Wang Y, Lyu Q, et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation *vs* conventional ovarian stimulation for *in vitro* fertilization and vitrified embryo transfer cycles[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 1194-201.

[24] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve[J]? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 173: 63-5.

[25] Eftekhar M, Aflatoonian A, Mohammadian F, et al. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(5): 1017-21.

[26] Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jimenez MR, et al. Ovarian response and pregnancy outcome in poorresponder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on *in vitro* fertilization cycles [J]. Fertil Steril, 2008, 89(3): 546-53.

[27] Gleicher N, Vega MV, Darmon SK, et al. Live-birth rates in very poor prognosis patients, who are defined as poor responders under the Bologna criteria, with nonelective single embryo, two-embryo, and three or more embryos transferred [J]. Fertil Steril, 2015, 104 (6): 1435-41.

[28] Harper J, Coonen E, De Rycke M, et al. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee [J]. Hum Reprod, 2010, 25(4): 821-3.

[29] Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Is it time for a paradigm shift in understanding embryo selection [J]? Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 3.

(编辑:经 媛)